



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

GLÓRIA VIRNA LEAL DE SOUSA

**ANGIOGÊNESE COMO MARCADOR TUMORAL PARA PROGNÓSTICO E
TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CUITÉ - PB

2025

GLÓRIA VIRNA LEAL DE SOUSA

ANGIOGÊNESE COMO MARCADOR TUMORAL PARA PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Bruna Braga Dantas

CUITÉ-PB

2025

S725a Sousa, Glória Virna Leal de.

Angiogênese como marcador tumoral para prognóstico e tratamento do câncer de pele: uma revisão da literatura. / Glória Virna Leal de Sousa. - Cuité, 2025.

39 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2025.

"Orientação: Profa. Dra. Bruna Braga Dantas".

Referências.

1. Câncer de pele. 2. Neoplasias cutâneas. 3. Neovascularização tumoral. 4. Angiogênese - moduladores. 5. Câncer de pele - tratamento. 6. Angiogênese – marcador tumoral. 7. Centro de Educação e Saúde. I. Dantas, Bruna Braga. II. Título.

CDU 616.5-006(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

GLÓRIA VIRNA LEAL DE SOUSA

TÍTULO DO TCC

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 10/04/2025.

BANCA EXAMINADORA

BRUNA BRAGA DANTAS

Orientadora

CAMILA DANIELLE ARAGÃO ALMEIDA

(TITULAR/UFCG)

ARTUR ALVES RODRIGUES DA SILVA

(MEMBRO EXTERNO)



Documento assinado eletronicamente por **BRUNA BRAGA DANTAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 15/04/2025, às 14:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **CAMILA DANIELLE ARAGAO ALMEIDA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 15/04/2025, às 20:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **ARTUR ALVES RODRIGUES DA SILVA, PROFESSOR MAGISTERIO SUPERIOR-TEMPORARIO**, em 16/05/2025, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **5387221** e o código CRC **0D10A804**.

Referência: Processo nº 23096.018134/2025-27

SEI nº 5387221

Dedico este trabalho aos meus pais, que sob muito sol, fizeram-me chegar até aqui pela sombra.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar a conclusão deste ciclo a algumas pessoas e pets.

Agradeço, primeiramente, à Deus que me concedeu serenidade e força para trilhar este caminho e concluir esta jornada. Sem sua luz nada disso seria possível. “Sem mim vocês não podem fazer coisa alguma” (João 15:5).

À minha família, meu porto seguro, meus exemplos de dedicação, meus pais, Cleciany e Mauro. Vocês, que abdicaram noites de sono para cuidar de mim, que trabalharam incansavelmente para me proporcionar o melhor, que me ensinaram a ser a pessoa que sou hoje. Vocês, que me apoiaram em cada decisão, me incentivaram em cada desafio e me ampararam em cada queda. Vocês são a minha base, a minha fortaleza. Agradeço a Deus por ter me dado pais tão maravilhosos. “Amo vocês do tamanho do mundo”.

Aos meus avós, Isabel e José. Vocês que me pegaram no colo e me deram colo por muito tempo, me incentivaram, nunca deixaram de acreditar em mim e celebram cada conquista como se fosse a sua própria. Também aos meus avós, Maria e Felipe, que sempre me acompanharam e cuidaram de mim cada um com o seu jeito. Vocês são a minha história, minhas raízes. Amo vocês.

Aos familiares pelos momentos compartilhados mesmo à distância e pela força que me deram.

Às minhas primas, Marília e Marta, também irmãs, minhas companheiras de aventuras, e amigas para todos os momentos. Agradeço por cada abraço, cada risada, cada palavra. Vocês são meus pedaços de infância. Amo vocês.

Aos meus cachorros, Snow (em memória) e Bob, por serem meus pontos de paz e conforto, que por muitas vezes não entendiam os meus choros silenciosos, mas estavam lá me confortando.

Ao pessoal do pensio, em especial Helen e Pablo, que por esses 4 anos me aconselharam e se tornaram meu lar em Cuité. Vou sentir falta das nossas noites de filmes com pipoca e brigadeiro, das nossas fofocas e das noites de jogos.

Aos meus companheiros de caminhada pela amizade, pelas conversas, risadas, pelos surtos coletivos, e principalmente pelas nossas reuniões para um café da tarde.

À Ana Clara, à Rita de Cássia e à Karla Brenda por se manterem na minha vida, por mais que a nossa comunicação seja a cada 2 meses.

Aos meus professores, que me ajudaram nessa jornada acadêmica, sou grata pelos ensinamentos e incentivos. Em especial, à minha orientadora, Dr^a. Bruna Braga Dantas, meu reconhecimento pela sabedoria e competência.

A todos que, de alguma forma, fizeram parte dessa etapa tão importante na minha vida. Cada conversa, risada, amizade foram essenciais para chegar até aqui. Levarei cada um de vocês comigo.

Por fim, aproveito para não só agradecer, mas também pedir desculpas aos amigos e familiares pela minha ausência, por ter esquecido de aniversários, por não ter retornado ligações.

E obrigada a vida por tamanho pontapé. Que venha o futuro!

RESUMO

O câncer de pele é uma das neoplasias mais comuns no mundo, sendo classificado em melanoma e não melanoma, com destaque para o primeiro pela sua alta agressividade. Dentre os mecanismos que favorecem sua progressão, destaca-se a angiogênese, processo de formação de novos vasos sanguíneos, que fornece suporte nutricional ao tumor e facilita a disseminação metastática. Esta revisão narrativa tem como objetivo descrever o papel da angiogênese como marcador tumoral no prognóstico e tratamento do câncer de pele, abordando os principais fatores pró e antiangiogênicos envolvidos. Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados científicas e artigos relevantes foram selecionados e analisados. Os resultados apontam que a superexpressão de fatores pró-angiogênicos, como VEGF e FGF-2, e a redução de fatores antiangiogênicos, como trombospondina-1 e endostatina, estão diretamente relacionadas à maior agressividade tumoral, menor taxa de sobrevida e maior densidade microvascular. Além de ser considerado um importante marcador prognóstico, a angiogênese também tem sido alvo de abordagens terapêuticas inovadoras, como a utilização de inibidores específicos que bloqueiam a sinalização angiogênica. Conclui-se que a compreensão dos mecanismos reguladores da angiogênese no câncer de pele pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, promovendo melhores desfechos clínicos e qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: moduladores da angiogênese; neoplasias cutâneas; neovascularização tumoral.

ABSTRACT

Skin cancer is one of the most common neoplasms in the world, and is classified as melanoma and non-melanoma, with the former standing out due to its high aggressiveness. Among the mechanisms that favor its progression, angiogenesis stands out, a process of formation of new blood vessels that provides nutritional support to the tumor and facilitates metastatic spread. This narrative review aims to describe the role of angiogenesis as a tumor marker in the prognosis and treatment of skin cancer, addressing the main pro- and anti-angiogenic factors involved. A literature review was performed in scientific databases and relevant articles were selected and analyzed. The results indicate that the overexpression of pro-angiogenic factors, such as VEGF and FGF-2, and the reduction of anti-angiogenic factors, such as thrombospondin-1 and endostatin, are directly related to greater tumor aggressiveness, lower survival rate and higher microvascular density. In addition to being considered an important prognostic marker, angiogenesis has also been the target of innovative therapeutic approaches, such as the use of specific inhibitors that block angiogenic signaling. It is concluded that understanding the regulatory mechanisms of angiogenesis in skin cancer can contribute to the development of more effective therapies, promoting better clinical outcomes and quality of life for patients.

Keywords: angiogenesis modulators; skin neoplasms; tumor neovascularization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Relação entre angiogênese e progressão tumoral.....	27
---	----

LISTA DE QUADROS

Tabela 1 - Fatores pró-angiogênicos do processo de angiogênese.....25

Tabela 2 - Fatores antiangiogênicos do processo de angiogênese.....26

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

UV	Ultravioleta.....	16
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.....	16
CBC	Carcinoma Basocelular.....	16
CEC	Carcinoma Espinocelular.....	16
pH	Potencial Hidrogeniônico.....	18
PDT	Terapia Fotodinâmica.....	20
PTT	Terapia Fototérmica.....	20
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular.....	20
VEGFR	Receptor do fator de crescimento endotelial vascular.....	20
HGF	Fator de Crescimento Hepatocístico.....	21
c-MET	Fator de Transição Mesenquimal-Epitelial Celular.....	21
PDGFR	Receptor de Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas....	21
FGF-2	Fator de Crescimento de Fibroblastos 2.....	23
BRAF	Fibrosarcoma Rapidamente Acelerado.....	24
ANGPT	Angiopietinas.....	24
MMP	Metaloproteinases de matriz.....	24
MMP-9	Metaloproteinases de matriz 9.....	24
TSP-1	Trombospondina 1.....	24
DMV	Densidade Microvascular.....	28
IGg1	Imunoglobulina 1.....	28
VEGF 1	Fator de Crescimento Endotelial Vascular 1.....	29
VEGF 2	Fator de Crescimento Endotelial Vascular 2.....	29
VEGF A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular A.....	29
VEGF B	Fator de Crescimento Endotelial Vascular B.....	29
RTKs	Receptor Tirosina Quinase.....	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1 CÂNCER DE PELE	16
3.2 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE PELE	17
3.3 ANGIOGÊNESE	18
3.4 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PELE	19
3.5 TRATAMENTO	20
4 METODOLOGIA	22
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1 FATORES PRÓ-ANGIOGÊNICOS E ANTIANGIOGÊNICOS NA PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PELE	26
5.2 O PAPEL DA ANGIOGÊNESE NA PROGRESSÃO TUMORAL	29
5.3 APLICABILIDADE DA ANGIOGÊNESE NO PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE	30
6 CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), o câncer de pele é o mais comum no país, respondendo por cerca de 30% de todos os tumores malignos diagnosticados, e sua incidência continua a aumentar. A detecção precoce e a prevenção primária são essenciais para reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a essa doença (Machado *et al.*, 2021). Essa neoplasia tem se tornado uma preocupação crescente no mundo, representando um desafio médico relevante e uma questão de saúde pública, devido à sua alta prevalência e ao impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, essa preocupação se intensifica devido ao clima tropical e a cultura de exposição ao sol (Costa, 2012; Pagung *et al.*, 2023).

O câncer de pele pode ser classificado em duas formas: não melanoma e melanoma. O primeiro citado é o mais comum entre os seres humanos e inclui o carcinoma basocelular, que é o mais frequente, e o carcinoma espinocelular. Esses dois tipos de tumores malignos se manifestam de maneiras distintas durante o exame clínico e histopatológico. Contudo, são semelhantes em relação ao prognóstico, apresentando baixa letalidade, ou seja, raramente resultam em morte e as metástases são incomuns. Já o melanoma é a forma mais agressiva de câncer de pele e apresenta um prognóstico bastante desfavorável quando diagnosticado com metástases (Quinn e Perkins, 2010).

Nos últimos anos, os avanços na pesquisa sobre o câncer transformaram a compreensão desse fenômeno complexo e multifacetado, indo além da visão tradicional de uma mera massa de células anormais em proliferação. De acordo com o estudo de Hanahan (2022), as características do câncer são formadas por um conjunto de capacidades funcionais que as células humanas adquirem à medida que passam da normalidade para estados de crescimento neoplásico, em que são mais específicas para formarem tumores malignos. O mesmo autor enumerou 8 características que contribuem para a progressão do câncer, sendo elas: as capacidades adquiridas para sustentar a sinalização proliferativa, evitar supressores de crescimento, resistir à morte celular, permitir a imortalidade replicativa, induzir/acessar a vasculatura, ativar invasão e metástase, reprogramar o metabolismo celular e evitar a destruição imunológica. Estes dois últimos sendo segregados como “marcas emergentes”.

Entre os processos que contribuem para a progressão do câncer, induzir/acessar a vasculatura através do processo de angiogênese tumoral é fundamental. Esse fenômeno consiste na formação de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes, podendo ocorrer

em qualquer ponto da vasculatura, e fornece nutrientes e oxigênio às células cancerosas, além de facilitar a invasão e a metástase para áreas distantes (Furlan e Vargas, 2023). A regulação da angiogênese envolve diversos fatores solúveis, como fatores de crescimento vascular, citocinas e quimiocinas, que são produzidos tanto por células cancerosas quanto por células não cancerosas no microambiente tumoral. Esses fatores estimulam a proliferação, migração e formação de novos vasos sanguíneos, favorecendo o crescimento e a disseminação do tumor (Furlan e Vargas, 2023).

Dito isto, o estudo dos mecanismos moleculares que regulam a angiogênese tumoral é fundamental para o desenvolvimento de terapias que busquem bloquear a formação de novos vasos sanguíneos, retardando assim o crescimento do tumor. Por isso, a pesquisa sobre angiogênese tumoral tem sido intensamente explorada pela ciência, com o propósito de aprimorar os tratamentos disponíveis, diminuir os riscos e melhorar o prognóstico dos pacientes (Furlan e Vargas, 2023).

Considerando o aumento previsto nos casos de câncer no Brasil e no mundo, este estudo irá apresentar uma revisão narrativa sobre o processo de angiogênese, seus mecanismos e como ela atua como marcador tumoral no câncer de pele. Além de fornecer informações relevantes sobre os tratamentos atuais, que visam reduzir os riscos e proporcionar um prognóstico mais favorável para os pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever, com base na literatura, o papel da angiogênese como marcador tumoral no prognóstico e tratamento do câncer de pele, avaliando sua importância no desenvolvimento tumoral e suas implicações como alvo terapêutico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma análise da literatura sobre o processo de angiogênese, considerando os fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, a fim de compreender sua regulação e impacto biológico no câncer de pele;
- Identificar a relação entre angiogênese e progressão tumoral;
- Investigar angiogênese como biomarcador tumoral, analisando sua aplicabilidade no prognóstico e tratamento do câncer de pele.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CÂNCER DE PELE

A palavra câncer é um termo que abrange diferentes tipos de doenças malignas que têm em comum o crescimento desordenado de células. Entre todos os tipos de câncer podemos destacar o câncer de pele. Por ser a neoplasia de maior incidência no Brasil, se torna importante para sua prevenção, compreender os fatores que influenciam o desenvolvimento dessa neoplasia. Assim, a exposição à radiação ultravioleta (UV), especialmente proveniente do sol e das câmaras de bronzeamento, é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento do câncer de pele. Essa radiação tem a capacidade de danificar os genes e o DNA celular, além de provocar imunossupressão e inflamação, impactando significativamente a população (Que; Zwald; Schmults, 2018; Sample; HE, 2018).

O câncer de pele é mais comum em pessoas acima de 40 anos, sendo relativamente raro em crianças e negros. Pessoas de pele clara, sensíveis à ação dos raios solares ou com doenças cutâneas prévias são as principais vítimas, pois os raios UV, além de facilitar mutações gênicas, exercem efeito supressor no sistema imune cutâneo. Essa patologia está associada a alterações genéticas, fatores ambientais, história familiar e estilo de vida (Pires *et al.*, 2018).

Este tipo de câncer apresenta-se sob a forma de duas variantes: melanoma e não melanoma. O melanoma é a forma mais agressiva, com pior prognóstico e maior taxa de mortalidade, devido ao seu alto potencial de metástase. Ele se origina nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina, e manifesta-se como pintas, sinais ou manchas na pele. Já a variante não melanoma é a mais comum entre a população brasileira e ocorre principalmente sob duas formas: o carcinoma basocelular (CBC), que afeta as células basais da epiderme, correspondendo a 80% dos casos, e o carcinoma espinocelular (CEC), que acomete as células escamosas da superfície da pele, representando 20% dos casos. O câncer de pele é responsável por, aproximadamente 1/5 dos casos novos de câncer, porém, quando diagnosticados de forma rápida, o índice de cura é elevado (INCA, 2021).

Com base em dados estatísticos, o número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimados, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, no Brasil, é de 101.920 em homens e 118.570 em mulheres. Em relação ao câncer de pele melanoma, o número de casos novos estimados é de 8.980, sendo 4.640 em homens e 4.340 em mulheres (Instituto Nacional De Câncer, 2023).

Apesar de os tumores de pele apresentarem taxas de mortalidade menores em comparação a outros tipos de câncer, eles formam um grupo bastante diverso em relação à biologia tumoral e aos desfechos a longo prazo. Embora o CBC mantenha uma taxa de mortalidade baixa, alguns subtipos mais agressivos de câncer de pele, como o melanoma, frequentemente desenvolvem metástases locorregionais ou distantes, levando a um prognóstico mais grave (Junior *et al.*, 2024).

3.2 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE PELE

A fisiopatologia do câncer de pele é complexa e envolve uma interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. A exposição prolongada à radiação UV é o principal fator de risco identificado, que desencadeia uma série de eventos moleculares, resultando em mutações genéticas e danos ao DNA das células cutâneas. Esses danos se acumulam ao longo do tempo e podem levar ao surgimento de lesões cancerosas, como CBC, CEC e melanoma. Entender essa fisiopatologia é fundamental para desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes (Ahmed, Qadir, Ghafoor, 2020; Gordon, 2013).

A intensa incidência de radiação ultravioleta proveniente dos raios solares, juntamente com o tempo de exposição e certos fatores de risco, pode causar queimaduras na pele. Essas queimaduras elevam, a longo prazo, a probabilidade de mutações genéticas, facilitando a replicação descontrolada das células e favorecendo seu desenvolvimento em células cancerígenas (Peters *et al.*, 2019).

Além disso, é cientificamente comprovado que os raios solares exercem uma ação indireta sobre a pele, ativando linfócitos T. Isso desencadeia uma resposta inflamatória significativa em nível sistêmico, impactando diretamente o funcionamento fisiológico do corpo humano (Farias *et al.*, 2021).

Os raios solares provocam danos nas células da pele, e com isso são liberados sinais de alerta que ativam o sistema imunológico. As células de defesa presentes na pele, como as células de Langerhans, detectam esses sinais e capturam fragmentos das células danificadas. Em seguida, migram para os linfonodos próximos, onde apresentam esses fragmentos (antígenos) aos linfócitos T. A partir disso, os linfócitos T são ativados, passam a se multiplicar e se especializam para combater o problema. A partir disso, os linfócitos T são ativados, passam a se multiplicar e se especializam para combater o problema. Depois, eles retornam à pele para eliminar as células danificadas ou que possam representar uma ameaça (Sgarbi, Carmo, Rosa, 2007).

3.3 ANGIOGÊNESE

Os vasos sanguíneos desempenham um importante papel no crescimento e no desenvolvimento do corpo e seus órgãos, devido a necessidade de suprimento adequado de oxigênio, nutrientes, mediadores químicos e resíduos metabólicos, proporcionando o adequado funcionamento homeostático, imunológico e do potencial hidrogeniônico (pH) (Faria *et al.*, 2020).

Fisiologicamente, o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes é chamado de angiogênese, e pode acontecer por meio de diferentes mecanismos. Esse processo ocorre principalmente durante o desenvolvimento embrionário e permanece inativo ao longo da vida. No entanto, pode ser observado em processos fisiológicos, como a cicatrização de feridas e o ciclo ovariano, além de estar presente em algumas doenças, como psoríase, diabetes, câncer e enfermidades inflamatórias. O processo é modulado pela interação entre moléculas pró e antiangiogênicas. (Teleanu *et al.*, 2020; Martin *et al.*, 2019).

Dessa forma, uma desregulação entre essas moléculas evidencia uma variedade de condições patológicas e, conseqüentemente, uma disparidade na expressão de reguladores angiogênicos levando à angiogênese anormal que subsequentemente resulta no início de condições patológicas, como cicatrização tardia de feridas, doenças cardíacas isquêmicas, derrame, vasculopatia diabética, tumores sólidos, artrite reumatoide e outros distúrbios inflamatórios (Bath *et al.*, 2021).

Diante disso, a angiogênese tumoral tem papel fundamental na progressão do câncer, e que sob olhar clínico, a avaliação de fatores moleculares, celulares e teciduais relacionados a esse processo, tem apresentado associação a agressividade do câncer, contribuindo para o crescimento tumoral, desenvolvimento de metástase, resistência ao tratamento antineoplásico e redução na sobrevida dos pacientes (Souza, 2018). Dessa forma, Hanahan e Weinberg (2000) consideram a angiogênese como um marcador distintivo do câncer.

Para que esse processo se consolide, inicialmente, fatores pró-angiogênicos são liberados pelas células cancerígenas no líquido extracelular, ativando as células endoteliais. Essas células migram em direção ao gradiente de concentração e se aderem aos vasos sanguíneos, formando uma rede vascular funcional. Nesta etapa, estímulos são provocados por lesões nos tecidos, hipóxia ou isquemia (Agrawal *et al.*, 2014; Lugano *et al.*, 2019; Wilson *et al.*, 2013). Diante deste contexto, há uma multiplicação vascular descontrolada e contínua, que fornece nutrientes às células endoteliais em proliferação, criando condições favoráveis para sua disseminação. Por essa razão, esse processo envolve estágios como a

remodelação da matriz extracelular, migração, proliferação das células endoteliais, diferenciação capilar e anastomose (Wei *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2019). Sua constituição se dá por vasos tumorais sólidos, tortuosos e anatomicamente desorganizados, o que resulta em alta permeabilidade, associada a uma pressão elevada do fluido intersticial e a uma diminuição na perfusão sanguínea e na oxigenação (Krishna *et al.*, 2016; Elshabrawy *et al.*, 2015; Viallard e Larrívee, 2017).

3.4 DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PELE

As estratégias para detectar o câncer de pele em estágios iniciais incluem duas abordagens principais: o diagnóstico precoce e o rastreamento. O diagnóstico precoce foca em identificar os primeiros sinais e sintomas da doença em indivíduos específicos, enquanto o rastreamento consiste na realização de testes ou exames em uma população aparentemente saudável para detectar possíveis lesões suspeitas de câncer. Pacientes com resultados anormais são encaminhados para avaliação diagnóstica e tratamento (Duarte *et al.*, 2024).

O diagnóstico do câncer de pele é realizado, em grande parte, através de um exame clínico, que consiste na inspeção visual da pele do paciente, seguido de análise histopatológica por biópsia da lesão, recomendada quando há suspeita de câncer de pele não melanoma ou melanoma no exame clínico. A dermatoscopia e a microscopia confocal são atualmente técnicas auxiliares que podem ser utilizadas para apoiar o diagnóstico de cânceres de pele. O médico dermatologista deve ser procurado quando se perceber o surgimento de manchas ou pintas/sinais novos na pele, ou ainda de mudança nas características de manchas ou pintas antigas (mudança de tamanho, de forma ou de cor). É necessário atentar também às feridas que não cicatrizam em quatro semanas (Costa, 2012). Ainda deve se basear na história clínica do paciente e, sobretudo, na análise histopatológica da lesão (Pires *et al.*, 2018).

Detectar lesões cutâneas em fases iniciais e em tamanhos menores não apenas diminui a ocorrência de cicatrizes desfigurantes e limitações funcionais decorrentes de cirurgias para tratar cânceres de pele não melanoma, mas também permite a realização de intervenções educativas sobre exposição solar precoce em pacientes com múltiplos fatores de risco (Duarte *et al.*, 2024).

No caso do melanoma, o diagnóstico precoce é fundamental para aumentar as chances de sobrevivência do paciente, pois a ocorrência de metástases está ligada a uma elevada taxa de mortalidade. A detecção de lesões melanocíticas em fases iniciais, com espessura menor

que 1 milímetro, é atualmente considerada a abordagem de diagnóstico mais eficaz disponível (Duarte *et al.*, 2024).

3.5 TRATAMENTO

O aumento na incidência de malignidades cutâneas trouxe a necessidade de diversas opções de tratamento. A escolha da abordagem terapêutica depende da localização do tumor, estágio de progressão, margens e tamanho da lesão. As modalidades cirúrgicas permanecem como a principal estratégia para tratar o câncer de pele. O tratamento visa três objetivos principais: a remoção completa do câncer, a preservação da função normal e a manutenção da estética (Simões; Sousa; Pais, 2015).

Atualmente, o tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No entanto, esses métodos não curam a doença, são dolorosos para os pacientes e trazem diversas consequências adversas. Frequentemente, afetam também células normais e saudáveis sem causar uma toxicidade adequada nas células cancerígenas. Com o desenvolvimento de tratamentos oncológicos que buscam preservar a função e eliminar tumores, o uso de fototerapias, como a terapia fotodinâmica (PDT) e a terapia fototérmica (PTT), apresenta um grande potencial para a terapia clínica do câncer. Compostos fototerapêuticos seguros podem ser ativados pela irradiação de luz durante as fototerapias, eliminando de forma seletiva as células cancerígenas sem provocar efeitos colaterais negativos (Hasan *et al.*, 2023).

Em algumas situações, os fitoquímicos podem ser especialmente úteis no tratamento do câncer de pele. Primeiramente, tanto o paciente quanto o profissional de saúde têm fácil acesso visual a lesões cutâneas pré-cancerosas e cancerosas, facilitando a criação de tratamentos tópicos que podem ser aplicados apenas na área maligna suspeita, com mínimo impacto na pele saudável ao redor. Em contraste, para tratar tumores em órgãos internos, pode ser necessário administrar um fitoquímico por via oral, afetando todo o organismo. Em segundo lugar, tanto médicos quanto pacientes conseguem avaliar de forma rápida se uma terapia para lesão cutânea foi eficaz (Hasan *et al.*, 2023).

Ainda, o uso exclusivo da monoterapia para tratar pacientes com câncer é desafiador e pode não alcançar a cura completa da doença. Assim, surgiu a necessidade de terapias combinadas, que utilizam dois ou mais métodos ou medicamentos simultaneamente para o tratamento. A combinação de diferentes medicamentos ou abordagens permite atingir múltiplas vias ao mesmo tempo, contribuindo para um tratamento mais eficaz do câncer e gerando uma taxa de sucesso superior em comparação à monoterapia. As terapias

combinadas envolvem a combinação complementar de dois tratamentos distintos, como radioterapia com imunoterapia, ou a associação de medicamentos direcionados a diferentes vias de formação tumoral. Além de se complementarem, essas combinações também ajudam a reduzir a resistência aos medicamentos, uma ocorrência comum na monoterapia (Hasan *et al.*, 2023).

Além disso, outras opções de tratamento atuais para doenças de pele já atuam interferindo na angiogênese e influenciando a transcrição e secreção de fatores angiogênicos. Anticorpos específicos contra o Fator de Crescimento Endotelial Vascular - VEGF (como o Bevacizumab) e seus receptores, além de moléculas que bloqueiam a ativação do complexo VEGF/VEGFR, foram desenvolvidos para neutralizar os efeitos pró-angiogênicos em tumores, mas também podem ter aplicação em doenças inflamatórias com angiogênese excessiva. No entanto, os efeitos adversos dessas terapias restringem atualmente seu uso ao tratamento intravítreo para retinopatia e à terapia oncológica que aumenta a sobrevida. A única doença dermatológica em ensaios clínicos para esses agentes até agora é o melanoma avançado (Richarz; Boada; Carrascosa, 2017).

Outro mecanismo de ativação do fator VEGF é a ativação da via de sinalização HGF/c-MET (um receptor tirosina quinase do tipo X), responsável por regular a proliferação, motilidade e sobrevivência celular, também atuando como mediador do crescimento tumoral e da formação de novos vasos sanguíneos (neoangiogênese). Esse mecanismo favorece a angiogênese ao estimular diretamente as células endoteliais e indiretamente o fator VEGF. Além disso, o HGF/c-MET está associado à resistência à terapia anti-VEGF, uma vez que pacientes que não respondem ao bevacizumabe apresentam aumento da expressão de c-MET. Em modelos de câncer, foi demonstrado que essa via contribui para a resistência ao tratamento com sunitinibe (inibidor de VEGFR e PDGFR), enquanto a combinação de inibidores de HGF/c-MET com sunitinibe conseguiu bloquear a angiogênese e inibir o crescimento tumoral (Lopez-Coelho *et al.*, 2021).

4 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa, com a finalidade de descrever e discutir o estado da arte de um determinado assunto, sendo utilizada por possibilitar uma discussão ampliada. (Rother, 2007).

Com fundamento no conceito de revisão narrativa e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Qual o papel da angiogênese como marcador tumoral para prognóstico e tratamento do câncer de pele?

Para o levantamento desta pesquisa foi utilizada a base de dados do PubMed, SciELO, LILACS, utilizando uma combinação de palavras-chave, como “câncer de pele, angiogênese, marcador tumoral, neoplasias cutâneas”, combinados por operadores booleanos (AND, OR). E foi conduzida entre os meses de setembro e novembro de 2024.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão narrativa incluiu 16 estudos publicados entre os anos de 2015 e 2024, selecionados a partir de bases de dados como PubMed, Scielo e Lilacs. Foram analisados artigos que investigavam o papel da angiogênese no câncer de pele, a relação entre os marcadores angiogênicos e o prognóstico da doença e o impacto de terapias antiangiogênicas no tratamento do câncer de pele.

Os estudos revisados foram organizados em três categorias principais: a relação dos fatores pró e antiangiogênicos no desenvolvimento do câncer de pele, o papel da angiogênese na progressão tumoral e relacionados a terapias antiangiogênicas.

Quadro 01 - Apresentação dos artigos científicos selecionados para a revisão narrativa.

Nº	Título	Autores	Ano	Tipo de Pesquisa
1	A novel LncRNA HITT forms a regulatory loop with HIF-1 α to modulate angiogenesis and tumor growth.	Wang <i>et al.</i>	2020	Revisão de literatura
2	O HIF-1 α reprime a expressão do inibidor da angiogênese trombospondina-2.	Maclauchlan <i>et al.</i>	2018	Estudo experimental
3	VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development.	Apte, Chen, Ferrara	2020	Revisão de literatura
4	Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities.	Lugano, Ramachandran, Dimberg	2020	Revisão de literatura

5	A expressão de Angiopoetina 1 e Trombospondina 1 em desordens potencialmente malignas bucais e no carcinoma espinocelular.	Bernardes	2015	Estudo observacional
6	Papel pró-tumoral da trombospondina-1 (TSP-1) em modelos de células de adenocarcinoma mamário.	Fernandes	2019	Tese
7	Endostatin and cancer therapy: a novel potential alternative to anti-VEGF monoclonal antibodies.	Méndez-Valdés <i>et al.</i>	2023	Revisão de literatura
8	Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer (Review).	Li <i>et al.</i>	2018	Revisão de literatura
9	Efeitos do resveratrol e derivados sintéticos na angiogênese tumoral: revisão sistemática da literatura e ensaio angiogênico em modelo tumoral singênico de melanoma cutâneo.	Souza	2018	Dissertação

10	Vias de sinalização da angiogênese e sua relação na progressão tumoral: uma revisão sistemática.	Faria <i>et al.</i>	2020	Revisão de literatura
11	Optimization of the tumor microenvironment and nanomedicine properties simultaneously to improve tumor therapy.	Zhang <i>et al.</i>	2016	Estudo experimental
12	Protein kinase A-dependent phosphorylation stimulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1.	Bullen <i>et al.</i>	2016	Estudo experimental
13	Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays.	Nowak-Sliwinska	2018	Revisão de literatura
14	Angiogenesis in dermatology—insights of molecular mechanisms and latest developments.	Richarz, Boada, Carrascosa	2017	Revisão de literatura
	Análise de custo por evento evitado (COPE) da associação de			

15	cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600.	Souza, Bellan, Alves	2018	Estudo de análise
16	Comparison between antineoplastic treatments with selective inhibitors (BRAF/MEK) and the new potentials combinatorial therapies for metastatic melanoma.	Dal'ava <i>et al.</i>	2022	Revisão de literatura

Fonte: Elaboração do autor, 2025.

5.1 FATORES PRÓ-ANGIOGÊNICOS E ANTIANGIOGÊNICOS NA PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PELE

A homeostase vascular é controlada por uma série de fatores pró e antiangiogênicos. Em condições de equilíbrio entre esses fatores, a rede vascular permanece em estado de repouso, e as células endoteliais não se proliferam. A formação de novos vasos sanguíneos é iniciada quando os sinais pró-angiogênicos prevalecem, um fenômeno que, em tumores, é denominado "interruptor angiogênico" (Lugano; Ramachandran; Dimberg, 2020).

Vários tipos de células, como células tumorais, células da medula óssea, células inflamatórias e células do estroma peritumoral, são responsáveis pela produção e liberação de fatores pró e antiangiogênicos. E diversas proteínas são reconhecidas por estimular ou inibir a angiogênese (Souza, 2018).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é o principal mediador que promove a angiogênese, ativando esse processo ao se ligar aos seus receptores tirosina-quinase e desencadeando várias vias de sinalização intracelular. Esse mecanismo promove a sobrevivência, proliferação, migração e permeabilidade vascular das células endoteliais. O fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2) também atua como um

promotor da angiogênese, podendo estimular a expressão de VEGF através de mecanismos de sinalização autócrina e parácrina (Richarz, Boada, Carrascosa, 2017).

Considerando isso, estudos analisados apontaram que a expressão exacerbada de fatores pró-angiogênicos, como VEGF e FGF-2, está associada ao aumento da densidade microvascular tumoral e pior prognóstico. A análise de amostras tumorais indicou que FGF-2 não apenas estimula a angiogênese, mas também promove a resistência a terapias-alvo, como inibidores de BRAF (Wang *et al.*, 2020; Maclachlan *et al.*, 2018; Apte, Chen, Ferrara, 2020; Lugano, Ramachandran, Dimberg, 2020).

Outros fatores pró-angiogênicos incluem o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), as angiopoietinas (ANGPT) e as metaloproteinases de matriz (MMP). Os fatores pró-angiogênicos, como VEGF e angiopoietinas, secretados por queratinócitos, melanócitos, células endoteliais e diversas células do sistema imunológico, têm um papel essencial na formação de vasos sanguíneos. Além disso, eles afetam diretamente o microambiente vascular, influenciando de maneira significativa as diversas populações celulares presentes (Richarz; Boada; Carrascosa, 2017).

Ainda, a metaloproteinase de matriz 9 (MMP9) é reconhecida como um fator pró-angiogênico fundamental na remodelação da matriz extracelular. Sua atividade pode ser mediada pela sinalização autócrina do VEGF em condições de hipóxia, enquanto a MMP9 exógena pode reforçar positivamente a expressão e a secreção do gene VEGF. Além disso, a MMP9 participa na produção do fator antiangiogênico angiostatina (Song *et al.*, 2023).

Os fatores antiangiogênicos desempenham um papel crucial na inibição do crescimento vascular descontrolado. Entre os principais fatores analisados, destacam-se a trombospondina-1 (TSP-1), a angiostatina e a endostatina. Estudos demonstraram que a diminuição de TSP-1 em melanomas avançados está associada ao aumento da progressão tumoral e da invasão celular (Bernardes, 2015; Fernandes, 2019). A endostatina e a angiostatina apresentam efeito inibitório sobre a angiogênese tumoral, sendo associadas a uma menor densidade de vasos sanguíneos e a um melhor prognóstico em alguns estudos (Méndez-Valdés *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2018). A endostatina, ainda, age inibindo o VEGF de forma competitiva e promovendo o aumento da apoptose nas células endoteliais (Souza, 2018).

Quadro 2. Fatores pró-angiogênicos do processo de angiogênese.

Categoria	Fatores	Função
Pró-angiogênicos	VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular)	Estimula a proliferação e permeabilidade vascular
	FGF (Fator de Crescimento de Fibroblastos)	Promove a migração e proliferação de células endoteliais
	PDGF (Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas)	Atua na estabilização dos novos vasos sanguíneos
	Angiopoetina-2	Favorece a remodelação vascular e estimula a angiogênese
	MMPs (Metaloproteinases da Matriz)	Degradam a matriz extracelular, facilitando a formação de novos vasos sanguíneos

Fonte: Adaptado de Kopec, Abramczyk (2022)

Quadro 3. Fatores antiangiogênicos do processo de angiogênese.

Categoria	Fatores	Função
Antiangiogênicos	Trombospondina-1 (TSP-1)	Inibe a proliferação e migração endotelial
	Endostatina	Reduz a proliferação celular e a formação de novos vasos
	Angiostatina	Inibe a atividade das metaloproteinases, reduzindo a angiogênese

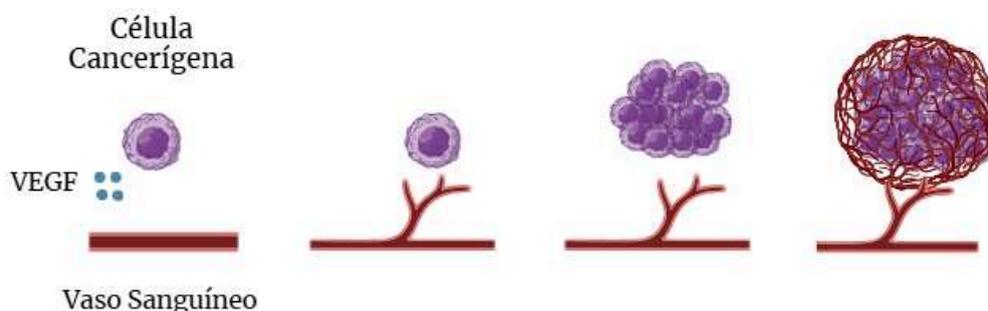
Fonte: Adaptado de Kopec, Abramczyk (2022)

5.2 O PAPEL DA ANGIOGÊNESE NA PROGRESSÃO TUMORAL

A formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes é denominada como angiogênese e pode ocorrer por diferentes meios. Por essa razão, é essencial diferenciá-la de processos semelhantes, como a vasculogênese, que está relacionada ao desenvolvimento embrionário, e a arteriogênese, caracterizada pela criação de novas artérias a partir de ramos colaterais previamente formados (Teleanu *et al.*, 2020; Martin, Seano, Jain, 2019).

Essa ação angiogênica é fundamental para a progressão tumoral, pois permite a nutrição e oxigenação do tecido tumoral. Esse mecanismo é regulado por um equilíbrio entre dois fatores: os pró-angiogênicos, que estimulam o crescimento vascular e os antiangiogênicos, que inibem a formação de novos vasos. No que se refere ao câncer de pele, a ativação descontrolada da angiogênese está diretamente associada ao crescimento tumoral, à invasão dos tecidos adjacentes e ao aumento da probabilidade de metástase (Faria *et al.*, 2020).

Figura 1. Relação entre angiogênese e progressão tumoral.



A angiogênese é iniciada em resposta à hipóxia tecidual, com ativação do fator HIF-1 α e liberação de VEGF, que se liga aos receptores VEGFR nas células endoteliais. Isso desencadeia a proliferação, migração e organização dessas células em brotos vasculares, que crescem em direção ao sinal angiogênico.

Fonte: Adaptado de Vasudev, Reynolds (2014).

Estudos demonstraram que a progressão do câncer cutâneo está constantemente associada à superexpressão de fatores pró-angiogênicos, como por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e angiopoietinas. Ao mesmo tempo que ocorre o aumento da expressão de fatores pró-angiogênicos, a progressão tumoral também está relacionada com a supressão de fatores antiangiogênicos, como a trombospondina-1 (TSP-1), endostatina e angiostatina (Faria *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2016; Bullen *et al.*, 2016).

Outro aspecto importante nessa relação é a densidade microvascular dentro do tecido canceroso. Estudos indicaram que tumores com maior densidade de microvasos apresentam um risco aumentado de metástase, pois os novos vasos sanguíneos formados pelo tumor frequentemente possuem uma estrutura irregular e uma parede endotelial frágil, facilitando a entrada de células tumorais na circulação sanguínea (Bernardes, 2015; Faria *et al.*, 2020; Nowak-Sliwinska, 2018).

5.3 APLICABILIDADE DA ANGIOGÊNESE NO PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PELE

A angiogênese tem se mostrado um importante biomarcador tumoral no câncer de pele, sendo utilizada para avaliar o prognóstico da doença e orientar abordagens terapêuticas.

De acordo com a análise da densidade microvascular (DMV), os tumores cutâneos com alta vascularização apresentam maior risco de invasão e metástase, estando associados a uma menor sobrevida global. Estudos indicaram que pacientes com níveis elevados de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento vascular (VEGF) tende a ter um prognóstico desfavorável, enquanto aqueles com maior expressão de fatores antiangiogênicos, como trombospondina-1 (TSP-1) e endostatina, apresentam menor agressividade tumoral e maior tempo de sobrevida (Faria *et al.*, 2020; Apte, Chen, Ferrara, 2020; Lugano, Ramachandran, Dimberg, 2020).

Há 48 anos, Judah Folkman e sua equipe sugeriram que a inibição da angiogênese poderia ser uma abordagem eficaz para impedir o crescimento tumoral ao limitar seu suprimento sanguíneo. Desde então, várias terapias antiangiogênicas foram desenvolvidas e aprovadas para tratar diferentes tipos de câncer. Anticorpos específicos contra VEGF, como o Bevacizumab e seus receptores, e outras moléculas capazes de inibir a ativação de VEGF/VEGFR foram desenvolvidos com o objetivo de bloquear os efeitos pró-angiogênicos nos tumores (Lugano; Ramachandran; Dimberg, 2020).

Essa abordagem apresenta diversas vantagens, como a capacidade de reduzir a vascularização tumoral, dificultando o suprimento de oxigênio e nutrientes essenciais para o crescimento e disseminação das células malignas. Além disso, a terapia antiangiogênica pode potencializar os efeitos de outros tratamentos, como a imunoterapia e a quimioterapia, ao melhorar a perfusão tumoral e diminuir a pressão intratumoral, favorecendo a penetração dos fármacos (Lugano; Ramachandran; Dimberg, 2020).

No entanto, o uso da angiogênese como alvo terapêutico também apresenta desafios e limitações. Uma das principais desvantagens é o desenvolvimento de resistência tumoral, que pode ocorrer devido à ativação de vias compensatórias de vascularização, como a vasculogênese e a mimetização vascular (Lugano; Ramachandran; Dimberg, 2020).

Embora estudos tenham apresentado resultados promissores, a monoterapia baseada na inibição do VEGF, com fármacos como bevacizumabe, sunitinibe e aflibercepte, mostrou benefícios limitados em alguns tipos de tumores, como carcinoma de células renais avançado, carcinoma hepatocelular e carcinoma colorretal. No entanto, essa estratégia não mostrou eficácia no tratamento de adenocarcinoma pancreático, câncer de próstata, câncer de mama ou melanoma (Lugano, Ramachandran, Dimberg, 2020; Richarz, Boada, Carrascosa, 2017; Apte, Chen, Ferrara, 2020).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 que age contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Ele se liga especificamente ao VEGF,

impedindo sua interação com os receptores VEGF e, conseqüentemente, inibindo a ativação dessa via de sinalização. Diferente do bevacizumabe, que é um anticorpo de comprimento total, o aflibercepte é uma proteína de fusão quimérica composta por domínios dos receptores VEGF-1 e VEGF-2. Essa estrutura confere ao aflibercepte uma afinidade significativamente maior pelo VEGF-A, VEGF-B e pelo fator de crescimento placentário, funcionando como uma "armadilha de ligante" que impede a ativação dos receptores VEGF-1 e VEGF-2 (Ghalehbandi *et al.*, 2023).

Enquanto o sunitinibe, por sua vez, foi desenvolvido a partir de uma triagem de análogos de indolin-2-ona e se destaca como um potente inibidor de múltiplas tirosinas quinases (RTKs), incluindo o receptor VEGFR-2, bloqueando assim a sinalização angiogênica essencial para a progressão tumoral (Hao, Sadek, 2016).

Outros estudos indicaram uma redução significativa no crescimento do tumor e aumento da sobrevida do paciente quando utilizados inibidores de BRAF, como o vemurafenibe e dabrafenibe, no tratamento de melanoma (Souza, Bellan, Alves, 2018; Dal'ava *et al.*, 2022). O BRAF, um oncogene condutor, estimula a angiogênese ao modificar a expressão de fatores que promovem a formação de novos vasos sanguíneos (Comunanza *et al.*, 2017). Dessa forma, a inibição do BRAF por meio de fármacos específicos representa um exemplo clássico de terapia alvo no tratamento do câncer (Zaman, WU, Bivona, 2019).

Apesar dos diversos estudos revisados abordarem a angiogênese e seus fatores reguladores em diferentes tipos de câncer, não foram identificados artigos específicos que relataram de forma direta e conclusiva a relação entre a angiogênese e a progressão do câncer de pele não melanoma.

6 CONCLUSÃO

A angiogênese desempenha um papel importante na progressão do câncer de pele, sendo um fator determinante para o crescimento tumoral, invasão de tecidos adjacentes e potencial metastático. A partir desta revisão, foi possível compreender que o equilíbrio entre fatores pró e antiangiogênicos regula a formação de novos vasos sanguíneos, influenciando diretamente o prognóstico da doença. Tumores com elevada expressão de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), apresentam maior densidade microvascular, o que está associado a uma pior sobrevida e maior agressividade tumoral. Por outro lado, a presença de fatores antiangiogênicos, como trombospondina-1 e endostatina, tem sido relacionada a melhores desfechos clínicos.

A relação entre angiogênese e prognóstico do câncer de pele tem sido estudada, apresentando evidências que indicam que tumores mais vascularizados estão relacionados a um desfecho clínico ruim e uma menor taxa de sobrevida. Dessa forma, analisar a densidade microvascular e os níveis de fatores angiogênicos pode ajudar na avaliação do risco e na escolha de estratégias terapêuticas adequadas para cada paciente.

Desse modo, os achados desta revisão reforçam que a angiogênese não apenas se configura como um marcador tumoral relevante para o prognóstico do câncer de pele, mas também representa um importante alvo terapêutico. A inibição desse processo, especialmente por bloqueio do VEGF, apresenta vantagens como a redução da vascularização tumoral, dificultando a nutrição das células malignas e potencializando outros tratamentos.

No entanto, essa estratégia também possui desafios, incluindo o desenvolvimento de resistência tumoral por vias alternativas de vascularização. O avanço nas pesquisas sobre os mecanismos angiogênicos e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas específicas são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos e aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos por essa doença.

Por fim, destaca-se que não foram encontrados estudos específicos que relacionassem diretamente a angiogênese à progressão do câncer de pele não melanoma, o que representa uma lacuna relevante na literatura científica atual. Diante disso, torna-se evidente a importância de novos estudos focados nesse tipo de neoplasia, com o objetivo de aprofundar o entendimento sobre o papel da angiogênese em sua evolução e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, V. MAHARJAN, S. KIM, K et al (2014). A restauração direta da junção endotelial resulta em normalização vascular tumoral significativa e inibição de metástase em camundongos. *Oncotarget* 5: 2761-2777.

AHMED, B.; QADIR, M.; GHAFOR, S. Malignant Melanoma: Skin Cancer-Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, v. 30, n. 4, p. 291–297, 2020.

ALBERTO, C. A expressão de Angiopoetina 1 e Trombospondina 1 em desordens potencialmente malignas bucais e no carcinoma espinocelular. **Ufrgs.br**, 2015.

APTE, Rajendra S.; CHEN, Daniel S.; FERRARA, Napoleone. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*, [S.l.], v. 176, n. 6, p. 1248–1264, 2019.

BERNARDES, Carlos Alberto. A expressão de Angiopoetina 1 e Trombospondina 1 em desordens potencialmente malignas bucais e no carcinoma espinocelular. 2015. 45 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

BHAT, S. M. et al. 3D tumor angiogenesis models: recent advances and challenges. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 147, n. 12, p. 3477–3494, 6 out. 2021.

BONFIM, Laiane Nunes. Câncer de pele: medidas preventivas e perfil epidemiológico na região nordeste do Brasil. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 1, p. 467-481, 2023.

BULLEN, John W. *et al.* Protein kinase A-dependent phosphorylation stimulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1. **Science Signaling**, [S.l.], v. 9, n. 430, ra56, 2016. DOI: 10.1126/scisignal.aaf0583.

COMUNANZA, Valentina *et al.* O bloqueio do VEGF aumenta o efeito antitumoral da inibição do BRAFV600E. **EMBO Molecular Medicine**, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 219–237, 2017. DOI: 10.15252/emmm.201505774.

COSTA, Caroline Sousa. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção. **Diagnóstico & Tratamento**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 206–208, 2012.

DAL'AVA, Beatriz Toledo *et al.*. Comparison between antineoplastic treatments with selective inhibitors (BRAF/MEK) and the new potentials combinatorial therapies for metastatic melanoma. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 14, p. e326111436275, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i14.36275.

DUARTE, Pablo Dias *et al.* Câncer de pele: a importância de seu diagnóstico, tratamento e prevenção. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 6, p. 382-387, 2024.

ELSHABRAWY, H. A. *et al.* The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Angiogenesis**, v. 18, n. 4, p. 433–448, 2015.

FARIA, Rodrigo Alves *et al.* Vias de sinalização da angiogênese e sua relação na progressão tumoral: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, [S.l.], v. 3, n. 6, p. 16579–16595, 2020.

FARIAS, Matheus Braz *et al.* Risco de Câncer de pele devido à exposição solar ocupacional: uma Revisão Sistemática/Risk of Skin Cancer Due to Occupational Sun Exposure: A Systematic Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26365-26376, 2021.

FERNANDES, Laila Ribeiro. **Papel pró-tumoral da trombospondina-1 (TSP-1) em modelos de células de adenocarcinoma mamário**. 2019. 183 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

FURLAN, Ana Paula; VARGAS, Thiago Henrique Moroni. Microambiente tumoral angiogênese. **24 Encontro Científico de Produção Científica de Medicina Veterinária**, 2023.

GHALEHBANDI, Seyedehdelaram *et al.* The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. **European journal of pharmacology**, v. 949, p. 175586, 2023.

GORDON, R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. **Seminars in oncology nursing**, v. 29, n. 3, p. 160–169, 2013.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022.

HAO, Zhonglin; SADEK, Ibrahim. Sunitinib: the antiangiogenic effects and beyond. **OncoTargets and Therapy**, [S.l.], v. 9, p. 5495–5505, 2016. DOI: 10.2147/OTT.S112242.

HASAN, Nazeer et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. **Molecular cancer**, v. 22, n. 1, p. 168, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. *E-book*.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:<
<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>>

JIANG, X. WANG, J. DENG, X *et al.* Papel do microambiente tumoral no escape imunológico de tumor mediado por PD-L1 / PD-1. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 10.

Junior DSDRL, Cidale BMA, Pereira AZL, de Menezes JN, Bertolli E, Belfort FA, Munhoz RR. Emerging Indications for Neoadjuvant Systemic Therapies in Cutaneous Malignancies. *Med Sci (Basel)*. 2024 Jul 23;12(3):35. doi: 10.3390/medsci12030035. PMID: 39189198; PMCID: PMC11348210.

KOPEC, M.; ABRAMCZYK, H. O papel dos fatores pró e antiangiogênicos no processo de angiogênese por espectroscopia Raman. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 268, p. 120667, 2022. ROJAS, V.; ROA, I. Celecoxib: Antiangiogenic and Antitumoral Action. **International Journal of Morphology**, v. 42, n. 1, p. 40–45, 26 jan. 2024.

KRISHNA, OS. NAGARE, RP. SNEHA, VS *et al.* Angiogênese tumoral -Origem dos vasos sanguíneos. *Int J Cancer*. 2016; 139 (4): 729–35.

LI, Tinglu. *et al.* Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer (Review). **Oncology Letters**, [S.l.], v. 16, n. 1, 17 maio 2018.

LOPES-COELHO, F. et al. Anti-Angiogenic Therapy: Current Challenges and Future Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3765, 5 abr. 2021.

LUGANO, Roberta; RAMACHANDRAN, Mohanraj; DIMBERG, Anna. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, p. 1745-1770, 2020.

MACHADO, C. K.; HADDAD, A.; SANTOS, I. D. A. O.; FERREIRA, L. M. “Projeto Pele Alerta”: prevenção e detecção precoce do câncer de pele direcionado a profissionais de beleza. **Rev. Bras. Cir. Plást.**, v.36, n.2, 2021.

MACLAUHLAN, S. C. *et al.* O HIF-1 α reprime a expressão do inibidor da angiogênese trombospondina-2. **Matrix Biology**, [S.l.], v. 65, p. 45–58, 2018.

MARTIN, John D.; SEANO, Giorgio; JAIN, Rakesh K. Normalizing Function of Tumor Vessels: Progress, Opportunities, and Challenges. **Annual Review of Physiology**, [S.l.], v. 81, p. 505–534, 2019. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114700.

MÉNDEZ-VALDÉS, Gabriel *et al.* Endostatin and cancer therapy: a novel potential alternative to anti-VEGF monoclonal antibodies. **Biomedicines**, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 718, 27 fev. 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11030718.

NOWAK-SLIWINSKA, Patrycja *et al.* Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays. **Angiogenesis**, v. 21, p. 425-532, 2018.

PAGUNG, C. *et al.* Câncer de pele não melanoma: uma análise do comprometimento de margens em excisões. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 38, n. 1, 2023.

PETERS, Cheryl E. *et al.* Carga de câncer de pele não melanoma atribuível à exposição ocupacional ao sol no Canadá. **Arquivos internacionais de saúde ocupacional e ambiental**, v. 92, n. 8, pág. 1151-1157, 2019.

PIRES, Carla Andréa Avelar *et al.* Câncer de pele: caracterização do perfil e avaliação da proteção solar dos pacientes atendidos em serviço universitário. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 1, p. 54-59, 2018.

QUE, Syril Keena T.; ZWALD, Fiona O.; SCHMULTS, Chrysalyn D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 237-247, 2018.

QUINN, A. G.; PERKINS, W. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumors. In: BURNS, T.; BREATHNACH, S.; COX, N.; GRIFFITHS, C. (org.). **Rook's textbook of dermatology**. 8. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2010. cap. 52, p. 52.1.

RICHARZ, N. A.; BOADA, A.; CARRASCOSA, J. M. Angiogenesis in dermatology—insights of molecular mechanisms and latest developments. **Actas dermo-sifiliograficas**, v. 108, n. 6, p. 515-523, 2017.

Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm* 2007; 20:v-vi.

SAMPLE, Ashley; HE, Yu-Ying. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 34, n. 1, p. 13-24, 2018.

SIMOES, MC Filipe; SOUSA, JJ Simoes; PAIS, AAC Canelas. Skin cancer and new treatment perspectives: A review. **Cancer letters**, v. 357, n. 1, p. 8-42, 2015.

SGARDI, Flávia Celina; CARMO, Eliane Dias do; ROSA, Luiz Fernando Blumer. Radiação ultravioleta e carcinogênese. **Revista de Ciências Médicas**, [S. l.], v. 16, n. 4/6, 2007.

SONG, Bing Xin *et al.* The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Neurobiology of Aging**, [S.l.], v. 124, p. 1–16, 2023. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023.04.001.

SOUZA, Andréia Brito de. Efeitos do resveratrol e derivados sintéticos na angiogênese tumoral: revisão sistemática da literatura e ensaio angiogênico em modelo tumoral singênico de melanoma cutâneo. 2018.

SOUZA, Paulo Vitor; BELLAN, Jamilson Eduardo; ALVES, Marcia Regina. Análise de custo por evento evitado (COPE) da associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 22–28, 2018. DOI: 10.21115/JBES.v10.n1.p22-8.

TELEANU, Raluca Ioana *et al.* Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment. **J. Clinical Medicine**, [S.l.], v. 9, p. 84, 2020. DOI: 10.3390/jcm9010084.

VASUDEV, N. S.; REYNOLDS, A. R. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. **Angiogenesis**, v. 17, n. 3, p. 471–494, 31 jan. 2014.

VIALARD, C. LARRIVEE B. Tumor angiogênese e normalização vascular: alvos terapêuticos alternativos. *Angiogênese*. 2017; 20 (4): 409–26.

WANG, Xingwen *et al.* A novel LncRNA HITT forms a regulatory loop with HIF-1 α to modulate angiogenesis and tumor growth. **Cell Death & Differentiation**, [S.l.], v. 27, n. 4, p. 1431–1446, abr. 2020. DOI: 10.1038/s41418-019-0449-8.

WEI, F. WANG, D. WEI, J. *et al.* O cross talk metabólico no microambiente tumoral regula a imunossupressão antitumoral e a resistência à imunoterapia. *Cell Mol Life Sei*. 2020; 8: 284.

WILSON, CW. YE, W (2014). Regulação da estabilidade da junção endotelial vascular e remodelação por meio da sinalização Rap1-Rasip1. *Cell Adhes Migr* 8: 76-83.

ZAMAN, Aubhishek; WU, Wei; BIVONA, Trever G. Targeting oncogenic BRAF: past, present, and future. **Cancers**, [S.l.], v. 11, n. 8, p. 1197, 2019. DOI: 10.3390/cancers11081197.

ZHANG, Bo *et al.* Optimization of the tumor microenvironment and nanomedicine properties simultaneously to improve tumor therapy. **Oncotarget**, v. 7, n. 38, p. 62607, 2016.